ITEM 191 : FIÈVRE CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

Immunodépression :
- Impossibilité de mettre en place une réponse immunitaire adaptée vis-à-vis d'agents infectieux endogènes ou exogènes (cf item 189).

En cas d'infection :
- **Signes cliniques minorés**, rendant difficile l'appréciation de la gravité clinique, sous-estimée.
- **Infections plus fréquentes et plus graves que chez l'immunocompétent.**
- Possibilité de **multiplication rapide** de l'agent infectieux en cause.
- Potentielles infections à **germes opportunistes.**
- Peuvent révéler un déficit immunitaire.

➙ Toute fièvre aiguë chez un immunodéprimé est d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire ➙ **urgence diagnostique.**

TYPE D' IMMUNODÉPRESSION

Mécanisme	Étiologie	Site	Principaux pathogènes	
Neutropénie : Déficit du système immunitaire inné (phagocytose, présentation d'antigène)	- **Leucémie.** - **Chimiothérapie.** - **Radiothérapie.** - **Aplasie médullaire.** - **Greffe de cellules souches hématopoïétiques.**	**Poumons** **Périnée** **Peau** **Cavité buccale** **ORL** **Tube digestif**	Précoce	- **BGN** : *E. coli, Pseudomonas, Klebsiella.* - **CGP** : *S. aureus,* staphylocoque coagulase négative, streptocoque. - **HSV** (mucite).
Anomalies fonctionnelles des PNN ou macrophages	- **Chimio/radiothérapie.** - **Granulomatose chronique familiale.**		Tardif	- **Infection fongique invasive** : *Candida, Aspergillus.*
Hypo-gamma-globulinémie et déficit de l'immunité humorale	- Acquise : **myélome, Waldenström, LLC, LNH, chimiothérapie, syndrome néphrotique.** - **DICV.** - Agammaglobulinémie congénitale.	**ORL** **Poumon** (risque de DDB à long terme) **Sang**	Germes encapsulés ++ : - **Pneumocoque ++.** - ***Haemophilus influenzae.*** - **Méningocoque.** Autres **:** **- Infections digestives : Salmonelle, Campylobacter, Giardia.** **- Surinfections pulmonaires (DDB ++) : S.aureus, P.aeruginosa, Aspergillus.** **- Protozoaire intracellulaire : *Plasmodium, Babesia.***	
Asplénie : Déficit lymphocytaire B, humoral, du complément et de l'opsonisation	- **Splénectomie.** - **Fonctionnelle** : drépanocytose, maladie de Gauche…			
Déficit en complément Défaut de phagocytose, de chimiotactisme leucocytaire, d'activation du complexe d'attaque membranaire	- **Congénital.** - Utilisation thérapeutique d'anticorps anti-C5.	**Méninge** **Sang**	- Bactéries encapsulées (**Méningocoque ++).**	
Déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T)	- **Infection VIH** avec CD4 < 200. - **Corticothérapie prolongée.** - **Immunosuppresseurs.** - **Post-transplantation** : cellules hématopoïétiques ou organe solide. - **LLC, lymphome de Hodgkin.** - **Déficit congénital.**	**Méninge** **SNC** **Œil** **Poumons** **Sang** **…**	- **Bactérie opportuniste** : *Listeria*, *Salmonella*, mycobactérie (tuberculose et atypique), *Nocardia, Legionella.* - **Pneumocoque** - **Champignon** : *Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans,* Candidoses (buccales ou oesophagiennes). - **Parasite** : toxoplasmose. - **Virus** : *Herpesviridae*, CMV, VZV, HPV, JC, BK virus.	

CODEX.:, S-ECN.COM

	Autres	**- Diabète =** hyperglycémie : - Baisse de l'activité phagocytaire. - Baisse du chimiotactisme. - Baisse du pouvoir bactéricide des polynucléaires. ➝ Rechercher infections parties molles, ostéites (pied diabétique), mais aussi infections urinaires. **- Insuffisance rénale chronique** : - Baisse modérée de l'immunité cellulaire. - Altération de la phagocytose des monocytes. ➝ Dialyse péritonéale : péritonites. ➝ Hémodialyse : risque de bactériémie à CG+ (S.aureus principalement sur abords vasculaires). **- Cirrhose, éthylisme chronique :** altération du chimiotactisme des leucocytes. Attention, souvent apyrétiques en cas de cirrhose sévère. ➝ Pneumonies à pneumocoques et infection de liquide d'ascite à BGN. - **Transplantés d'organe** : **. Phase précoce (< 1 mois) =** infections sont le plus souvent **nosocomiales** (pneumopathies, infections urinaires, toxoplasmose acquise via le greffon…) **. Phase intermédiaire (1 à 6 mois)** = déficit **cellulaire** majeur : CMV, Pneumocystis jirovecii +++, toxoplasmose (réactivation). **. Phase tardive (> 6 mois) =** déficit **cellulaire** persistant, mais moins profond.
INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES	Facteurs de risques	**- Neutropénie < 0.5 G/L pendant > 7 jours** *(Aspergillose, Candidémie).* **- Cathéter vasculaire central (avec nutrition parentérale).** *(Candidémie)* - Colonisation préalable. *(Candidémie)* - ATB antérieure. *(Candidémie)* **- Chirurgie abdominale lourde.** *(Candidémie)* **- Insuffisance rénale.** *(Candidémie)* - Gravité de la pathologie sous-jacente**.** *(Candidémie)* - Durée de séjour en réanimation. *(Candidémie)* **- Toxicomanie IV.** *(Candidémie)* **- Corticothérapie.** (*Candidémie, Pneumocystose…)* **- VIH avec CD4 < 200/mm^3.** (*Candidémie, Pneumocystose, Cryptococcose…)* **- Greffe d'organe solide** *(Aspergillose, Candidémie, Pneumocystose…)* **- Allogreffe de moelle osseuse** *(Aspergillose, Candidémie, Pneumocystose…)*
PRÉVENTION	Vaccins	**Particularités chez l'immunodéprimé :** - Risque de maladie vaccinale en cas de vaccin vivant atténué. - Diminution de l'immunogénicité des vaccins. - Nécessité de vaccinations spécifiques, car risque infectieux accru. **Vaccinations :** - Recommandations spécifiques selon le type d'immunodépression. - **Vaccination antigrippale** annuelle. - **Calendrier vaccinal** à mettre à jour. - **Vaccins vivants atténués** contre-indiqués en cas d'immunodépression profonde (sauf asplénie) (ROR, BCG, polio orale, fièvre jaune, VZV). - Patient sous immunosuppresseurs : vaccins à réaliser au moins **2 semaines avant début du traitement immunosuppresseur si possible à planifier.** - Possibilité de contrôler les sérologies vaccinales selon les situations (+- injections supplémentaires si réponse insuffisante).
	Infections bactériennes	- **Cathéter central** : mise en place en milieu protégé, asepsie stricte lors de toute utilisation. - **Supplémentation en Ig polyvalentes** en cas d'hypogammaglobulinémie. - **Antibioprophylaxie par pénicilline V** en cas d'asplénie. - **Dépistage/traitement d'une infection tuberculeuse latente** : VIH, avant immunosuppression programmée ou mise sous anti-TNFα.
	Infections parasitaires et fongiques	- **Prophylaxie toxoplasmose** et **pneumocystose** par **cotrimoxazole** : transplanté d'organe, immunosuppresseur ou patient VIH si CD4 < 200 (ou ≤ 15 %). - **Cure d'ivermectine** ou **albendazole** si risque **d'anguillulose** : séjour tropical prolongé (Afrique subsaharienne, DOM-TOM…) ou hyperéosinophilie inexpliquée. - RHD de prévention de la toxoplasmose.

NEUTROPÉNIE

- **Définition neutropénie = PNN < 1500/mm³,** mais risque infectieux majeur si < 500/mm³.
- **« Neutropénie fébrile »** = association d'une : - **Agranulocytose** = PNN < 500/mm³.
  - **Fièvre ≥ 38,3° ou 2 prises de températures ≥ 38° à 1 h d'intervalle.**
  - **Hypothermie : même valeur que fièvre.**

=> URGENCE THÉRAPEUTIQUE.

- Recherche d'infection si syndrome inflammatoire chez un neutropénique (même si absence de fièvre).
- **Origine indéterminée** (60 %) : porte d'entrée, foyer infectieux et agent infectieux inconnus.
- **Cliniquement documentée** (10 %) : porte d'entrée ou foyer infectieux identifié.
- **Microbiologiquement documentée** (30 %) : agent infectieux documenté (dans **95 %** des cas sur l'hémoculture).

Facteurs de risque

- **Profondeur** : risque infectieux important pour PNN < 500/mm³, majeur pour PNN < 100/mm³.
- **Durée** : risque infectieux plus important > 1 semaine.
- **Rapidité d'installation.**

Cause

- **Chimiothérapie** (le plus souvent) : après un délai d'apparition de 2 à 10 jours.
- **Hémopathie** : leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique, phase initiale d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, aplasie médullaire.
- **Radiothérapie.**
- **Intolérance médicamenteuse** : toxicité directe ou mécanisme immunoallergique.
- **Cause congénitale.**
- **Neutropénie cyclique.**

Porte d'entrée : 3 principales

- **Tube digestif** (de la cavité buccale au périnée) : le plus fréquent (lésions buccales induites (mucite), translocations infectieuses, modification du microbiote), ++ toxicité des chimiothérapies.
- **Cutanée** ou sur **cathéter veineux central.**
- **Pulmonaire.**

Agents infectieux

Selon la durée

- **Neutropénie < 7 jours :** Entérobactéries, CG+ (Staphylocoque, Streptocoque).
- **Neutropénie > 7 jours :** Pseudomonas aeruginosa, Aspergillose, Candidose invasive.
- Neutropénies > 4 semaines : germes multirésistants, infections fongiques (++), Nocardiose, CMV.

Bactéries

➝ **Gram positif** dans 2/3 des cas
- **Staphylocoque coagulase négative** (très fréquent) : souvent multi-résistant, entrée par cathéter veineux central le plus souvent, bactériémie de **bon pronostic**.
- ***S. aureus*** : origine cutanée ou sur cathéter central veineux.
- Autre CGP : **streptocoque** (oraux sur porte d'entrée buccale ++), **pneumocoque.**

➝ **Gram négatif** dans 1/3 des cas.
- **Entérobactérie** = ***E. coli, Klebsiella*** (fréquent) : origine digestive ou urinaire, rarement respiratoire, souvent multi-résistante (après antibiothérapies itératives et transmissions croisées).
- ***Pseudomonas aeruginosa*** (5 %, mais 1re cause de mortalité par infection) : colonisation du tube digestif ou des voies respiratoires.

Mycoses

➝ En cas de neutropénie prolongée > 1 semaine.
- ***Candida*** : **candidose buccale** quasi-systématique, **colonisation digestive** fréquente, **candidémie** et **localisation profonde** (foie, rate) chez les patients traités pour leucémie aiguë ou par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ***Aspergillus*, zygomycète** (Mucor) : contamination aérienne, atteinte pulmonaire et sinusienne.

Virus

- ***Herpesviridae*** : fréquent, précoce, associé à la mucite.

Particularités diagnostiques

C
- Examen clinique souvent pauvre (absence d'inflammation), **fièvre souvent isolée.**
- Signes cliniques mineurs pour des infections évoluées.

PC
- Pneumopathie débutante : auscultation souvent normale, RP normale dans **40 %** des cas.
- Méningite : LCR possiblement sans pléiocytose.
- Infection urinaire : leucocyturie souvent absente.

Interrogatoire

- Courbe thermique.
- Signes associés (urinaires, respiratoires, douleurs abdominales/thoraciques…)
- Traitements en cours et récents (date de la dernière chimiothérapie, antibiotiques, immunosuppresseur, G-CSF), allergie.
- Antécédents infectieux, notamment colonisation connue par BMR.

Clinique

Souvent peu informatif (signes cliniques moins francs : pas de synthèse de pus en cas de neutropénie).
- Constantes : température, FC, PA, FR, conscience, diurèse
- Recherche de signes de gravité : **sepsis/choc septique.**

CODEX.:, S-ECN.COM

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">- Recherche de foyer infectieux : examen clinique complet avec auscultation cardio-pulmonaire, palpation abdominale, examen urologique, cutanéo-muqueux (patient déshabillé, voies veineuses et sondes ++), périnéal, buccal (mucite), génital, des aires ganglionnaires…</td></tr>
<tr><td></td><td>Biologie</td><td colspan="3">- NFS-Pq, CRP ± PCT.
- Bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), bilan rénal, bilan hépatique.</td></tr>
<tr><td></td><td>Microbiologie</td><td colspan="3">- Hémocultures systématiques avant toute antibiothérapie : 2 paires à intervalle bref (10 minutes).
➜ En cas de voie centrale : hémocultures couplées simultanées en périphérie et en central avec mesure du temps différentiel de pousse (infection de cathéter central si différentiel de pousse > 2 h).
- BU + ECBU systématique (même en l'absence de leucocyturie : rare si neutropénie).
± Coproculture, ± recherche de Clostridium difficile si antibiothérapie préalable
± PCR virales nasopharyngées en contexte d'endémie ou symptômes respiratoires.
± ECBC si crachats.</td></tr>
<tr><td></td><td>PC</td><td colspan="3">- RP indiquée, mais peu sensible.
- TDM TAP injecté : sur point d'appel, si neutropénie > 7 j ou si fièvre persistante à 48 h d'antibiothérapie.
- Examen guidé : PL, ponction pleurale, endoscopie bronchique avec LBA, culture de cathéter…</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="3">Orientation</td><td colspan="3">= Urgence thérapeutique dans les 2 cas +++</td></tr>
<tr><td>Neutropénie fébrile à faible risque</td><td colspan="2">= Non profonde (PNN > 100/mm^3), de durée prévisible < 7 jours, sans signe de gravité, sans antécédent à risque ni intolérance digestive, âge < 65 ans, patient non isolé, contact médical possible rapidement, sans antibiothérapie dans les 7 jours précédents.
➜ PEC ambulatoire possible.
± Utilisation du score MASCC : à bas risque si ≥ 21.
➜ Antibiothérapie orale par Augmentin® + ciprofloxacine pendant toute la durée de la neutropénie (fiche LiSa), à arrêter 48 h après sortie d'aplasie.
- Sous étroite surveillance clinique à 24-48 h.</td></tr>
<tr><td>Autres cas</td><td colspan="2">= En l'absence d'élément favorable, ou si la fièvre persiste > 24-48 h.
- Hospitalisation en service spécialisé, voire en réanimation si sepsis/choc septique.</td></tr>
<tr><td></td><td>TTT</td><td>Antibiothérapie</td><td colspan="2">= Probabiliste, urgente, débutée après les prélèvements (sans attendre les résultats, ni retarder l'antibiothérapie), à large spectre (entérobactérie + streptocoque ± Pseudomonas si prévue de longue durée), bactéricide.
- Réévaluation systématique à 48-72h, ou avant si aggravation clinique.
- Durée : toute la période de neutropénie. Arrêt quand PNN > 0,5, apyrexie depuis > 48 h si aucun agent infectieux n'est identifié.
➜ Risque d'aggravation lors de la sorte d'aplasie par afflux de polynucléaires (notamment en cas d'infection pulmonaire).</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td rowspan="3">Aplasie de durée prévisible</td><td>< 7 jours et sans hospitalisation</td><td>- Augmentin® + Ciprofloxacine.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>≥ 7 jours ou avec hospitalisation</td><td>- β-lactamine large spectre antipyocyanique :
. Pipéracilline-tazobactam ou.
. C3G : céfépime.
. Carbapénème (atcd ou FDR de BLSE) : imipenème, méropénème.
± Amikacine.
± Vancomycine.
± Ciprofloxacine (bithérapie anti-Pseudomonas)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">- β-lactamine en monothérapie initialement.
- Aminoside (amikacine) si :
. Sepsis/choc septique.
. Suspicion de BGN multi-résistant : Pseudomonas…
- Vancomycine (ou Daptomycine) si :
. Infection cutanée ou suspicion clinique d'infection sur voie veineuse centrale (pus à l'orifice d'entrée, tunnellite, dermohypodermite).
. Sepsis/choc septique.
. Colonisation connue à SARM.
. CGP à l'hémoculture (en attendant l'identification).</td></tr>
</table>

CODEX.:, S-ECN.COM

<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td rowspan="4"></td><td rowspan="3"></td><td rowspan="2">Persistance de la fièvre > 48-72 h</td><td>Suspicion d'infection fongique invasive</td><td>- Bilan : . Antigénémie aspergillaire + B-D glucane.
. Hémocultures mycologiques.
. Scanner thoracique + sinus.
. Voire fibroscopie bronchique avec LBA.
- Ajout d'un antifongique en probabiliste à discuter si fièvre persistante > 5 j.</td></tr>
<tr><td>Autre</td><td>- Foyer infectieux profond : TDM abdomino-pelvien.
- Endocardite infectieuse : échographie cardiaque.
- Thrombophlébite septique (notamment sur cathéter) : Doppler veineux.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mesures associées</td><td>- Isolement protecteur : précautions complémentaires « contact » + « gouttelettes ».
- G-CSF utile dans certaines indications.
- Prendre contact avec le service de prise en charge habituelle.</td></tr>
<tr><td>Évolution</td><td colspan="2">- Évolution souvent favorable, parfois dégradation avec nécessité de transfert en Réanimation.
- Risque d'aggravation clinique à la sortie d'aplasie devant un afflux de PNN sur le site de l'infection (notamment pneumopathies).</td></tr>
<tr><td colspan="4">- Cause : . Anatomique : splénectomie.
. Fonctionnelle : drépanocytose, lupus, polyarthrite rhumatoïde, amylose.
- Risque de bactériémie foudroyante à bactérie encapsulée : pneumocoque (dans 95 % des cas, malgré vaccination), méningocoque, Haemophilus influenzae (± Klebsiella, Salmonella et E. coli (K1) : encapsulé ou non selon le sérotype).
- Gravité majorée en cas d'infection par protozoaires intracellulaires : Plasmodium, Babesia…</td></tr>
<tr><td>ASPLÉNIE</td><td>CAT en cas de fièvre</td><td colspan="3">- Prélèvements : hémocultures ++.
- Antibiothérapie probabiliste urgente, active sur les bactéries encapsulées (pneumocoque surtout) : C3G injectable (céfotaxime, ceftriaxone) en cas de fièvre inexpliquée.
- En l'absence de contact médical : prise d'amoxicilline par le patient.</td></tr>
<tr><td></td><td>Prévention</td><td colspan="3">- Vaccinations : à faire au moins 2 semaines avant splénectomie ou au moins 2 semaines après splénectomie si faite en urgence.
- Vaccins conjugués :
• Pneumocoque (Prevenar 13 puis Pneumovax 23 à M2, rappel tous les 5 ans (ancien schéma), à venir : Prevenar 20, 1 injection, pas de rappel).
• Haemophilus influenzae B : 1 injection.
• Méningocoque (ACYW135 + B).
• Calendrier vaccinal usuel.
- Vaccination antigrippale annuelle.
- Antibioprophylaxie orale par pénicilline V (oracilline) : 2 ans chez l'adulte ou 5 ans chez l'enfant.
- En cas d'allergie à la pénicilline : macrolide.</td></tr>
</table>

CODEX.:, S-ECN.COM